

DAVIDE BARON

idee per il futuro | L'incontro

Jennifer Doudna ha scoperto CRISPR, il sistema molecolare capace di intervenire sul Dna in modo mirato e puntuale. Spiega al Corriere perché i suoi possibili utilizzi continuano a sorprendere: dai tumori ai trapianti fino al cibo e all'ambiente

# COSÌ CORREGGO IL LIBRO DELLA GENETICA

di Anna Meldolesi

**E**ntusiasmo, meraviglia, senso di responsabilità. Sono le emozioni che accompagnano Jennifer Doudna nell'avventura scientifica delle nuove biotecnologie di precisione. CRISPR è il nome in codice per entrare in quello che oggi è il suo universo scientifico, e nei prossimi decenni è destinato a diventare il mondo di tutti. Dei nostri figli e dei nostri nipoti.

Questa parola non è poi così difficile da pronunciare con l'aiuto di una vocale aggiuntiva («crisper») e indica un complesso molecolare capace di intervenire sul Dna in modo puntuale e mirato. Da quando ha intuito le potenzialità di questo sistema, nel 2012, la biochimica dell'Università di Berkeley è diventata una celebrità. Ci siamo fatti spiegare da lei come l'accelerazione che la sua invenzione ha impresso alla ricerca nelle scienze della vita servirà a dare forma alla medicina del futuro.

Tumori, difetti genetici ereditari, trapianti, malattie infettive: sono tanti i settori interessati dalla marea montante di Crispr, anche senza contare i possibili, promettenti utilizzi in campo alimentare e ambientale. «È un settore che evolve rapidamente. Sono particolarmente ottimista sul numero crescente di applicazioni possibili», esordisce la ricercatrice americana. Con un lavoro pubblicato su Science insieme alla

chiave rispetto ai tempi dello Sputnik. «Lo sforzo di ricerca su Crispr è planetario e più collaborativo. Gli avanzamenti vengono condivisi attraverso articoli scientifici scritti e letti da ricercatori di tutto il mondo. Questo approccio collettivo ha aiutato a democratizzare la tecnologia». Stati Uniti e Cina si stanno rincorrendo, ma il vecchio continente fa bene la sua parte. «I ricercatori europei hanno contribuito allo sviluppo e all'applicazione di Crispr e concorreranno a stabilire gli standard globali - assicura Doudna -. Certo il tipo di scelte che i diversi paesi faranno per regolamentare il settore potrà influenzare il modo in cui la ricerca si tradurrà in applicazioni concrete che potrebbero aiutare un gran numero di persone».

La lista dei difetti genetici già corretti in laboratorio è lunga, dalla retinite pig-

re meglio le cellule tumorali. Questo è un progresso entusiasmante, perché si prendono di mira le cellule malate e non i tessuti sani. Si potrebbero ridurre gli effetti collaterali di molti farmaci chemioterapici».

Le potenziali applicazioni in biomedicina sono ad ampio raggio, in qualche caso mettono tutti d'accordo, in altri casi fanno discutere. Anche se l'attenzione dei media finora si è concentrata soprattutto sulla possibilità di correggere il Dna degli embrioni, per prevenire le malattie genetiche anziché curarle, ci sono molte altre cose che si possono fare con l'aiuto di Crispr. L'editing genomico, ad esempio, ha riaperto la frontiera dei trapianti da animale a uomo, che si era chiusa per le difficoltà di tipo tecnico. «Gli xenotrapianti possono avere un impatto notevole. In media venti persone al giorno muoiono aspettando un organo. Se fossimo in grado di crescere in sicurezza nei maiali o in altri animali organi immunocompatibili con l'uomo, potremmo rimediare a questa carenza e salvare molte vite».

Se vi pare una sfida visionaria, quasi fantascientifica, eccone un'altra che invece è molto concreta. L'Organizzazione mondiale della sanità ha suonato più volte l'allarme sul fenomeno della resistenza agli antibiotici. Il fatto che un numero crescente di microrganismi sia diventato insensibile ai farmaci è una grave minaccia alla salute globale ma forse Crispr può venire in soccorso. Questa tecnologia si basa su un meccanismo che si è evoluto nei batteri per eliminare il Dna dei virus che li infettano, i cosiddetti fagi. In effetti è stata l'evoluzione a inventare il sistema naturale che poi gli scienziati hanno riadattato per farne uno strumento capace di modificare qualsiasi genoma. «Viene usato da milioni di anni a questo scopo, perciò il sistema Crispr potrebbe essere impiegato per modificare i fagi in modo che attacchino i batteri, prendendo di mira specifici ceppi resistenti agli antibiotici», ragiona Doudna. In pratica i virus modificati potrebbero indurre i batteri a muovere un attacco suicida, tagliando il proprio Dna invece che quello dei propri nemici.



Jennifer Doudna biochimica statunitense (1964) ha ideato la tecnica Crispr insieme con la microbiologa Emmanuelle Charpentier e sono in tanti a ritenere che le due scienziate meritino il Nobel. Nel frattempo hanno ricevuto altri riconoscimenti, tra cui i 3 milioni di dollari del Breakthrough Prize. Prima di avere il suo laboratorio a Berkeley ha lavorato con i premi Nobel Jack Szostak e Thomas Cech, distinguendosi per le sue scoperte sull'Rna.

Un altro filone di ricerca estremamente promettente riguarda lo sviluppo di test diagnostici di prossima generazione per identificare i nuovi focolai epidemici. La variante classica di Crispr funziona grazie a un enzima detto Cas9, che è una sorta di macchina molecolare programmabile, perché può essere indirizzata verso il bersaglio desiderato con una semplice stringa di istruzioni. Ma questo enzima appartiene a una famiglia proteica numerosa, che fornisce molte altre varianti utili. «Sono elettrizzata per i possibili usi diagnostici di Crispr. La Cas12a e la Cas13a consentono una sensibilità senza precedenti. Queste proteine sono dinamiche, con molte parti mobili e siamo determinati a capire come funzionano insieme. Più sappiamo del sistema, più applicazioni potremo sviluppare per il mondo reale».

Quando nel 2015 si è sparsa la notizia che un gruppo cinese aveva usato per la prima volta Crispr su embrioni umani, Doudna ha promosso un'iniziativa per discutere le problematiche bioetiche della nuova tecnologia. Ne è nato l'International Summit on Human Gene Editing, che è stato paragonato alla celebre conferenza di Asilomar sull'ingegneria genetica. A distanza di qualche anno, cosa la preoccupa di più? «Il mio timore è che la tecnologia possa essere abusata o rappresentata in modo tale da danneggiare la percezione pubblica di Crispr, la fiducia nel suo potenziale, la sua accettazione come strumento di cambiamento positivo». In questo lasso di tempo ci sono stati progressi significativi sul piano delle conoscenze e del numero di applicazioni in via di sviluppo, ma restano questioni etiche di fondo, ad esempio su chi avrà accesso ai benefici di questa rivoluzione e chi ne rimarrà escluso. «Dobbiamo continuare a incoraggiare un dibattito pubblico trasparente e mantenere un approccio equilibrato che consenta di utilizzare Crispr per migliorare la condizione umana».

Probabilmente dopo la fase di eccitazione iniziale subentrerà un po' di impazienza, perché i tempi della scienza spesso non coincidono con quelli dei malati. Se potesse esprimere un desiderio da realizzare nei prossimi venti anni, quale sarebbe? «Vorrei che la società continuasse a valorizzare la ricerca di base. Come molte altre svolte scientifiche, Crispr è il risultato di studi mossi dalla curiosità. Dobbiamo mantenere questo approccio per realizzare le pro-



È paragonato a un coltellino svizzero multiuso ma il lavoro di CRISPR è ora anche un editing genomico: cancella, riscrive, evidenzia le parti desiderate come fanno i comandi di un pc

francese Emmanuelle Charpentier, sei anni fa Doudna ha sfidato l'atto di nascita della nuova era biotech. Una stagione in cui oltre a spostare i geni come si fa con gli strumenti classici, si possono correggere le singole lettere del Dna nella sua collocazione originaria ed è persino possibile cambiarne l'espressione mantenendo invariata la sequenza, senza introdurre materiale genetico estraneo.

Continuare a chiamarlo taglia-e-cuci sarebbe riduttivo, il lavoro che si fa sul Dna assomiglia piuttosto al trova-e-sostituisci di word. Per questo si parla di editing genomico, anziché di ingegneria genetica. Crispr conserva le sue affilite forbici molecolari ma ha imparato a cancellare e riscrivere come fanno i comandi di un pc, accendere e spegnere, evidenziare con targhette fluorescenti le porzioni desiderate del genoma.

Se vogliamo paragonarla a un coltellino svizzero, ormai ne esistono modelli avanzati e pluriaccessoriati. Il record di lavori scientifici pubblicati nel 2017 grazie a questa tecnologia (oltre 3.000) si avvia a essere battuto nel 2018. La competizione tra i gruppi è intensa, tanto che le stime

mentosa alla sindrome di Duchenne, dalla talassemia all'X fragile. Quanto tempo ci vorrà per mettere almeno alcuni di questi risultati a disposizione dei malati? «Ci sono trial clinici basati su Crispr che partiranno entro l'anno, tuttavia le sperimentazioni sull'uomo sono processi lunghi».

Quello che viviamo ora è un momento eccitante, ma bisogna stare attenti a non alimentare false speranze: passeranno anni prima che le autorità competenti in Usa o in Europa autorizzino i primi trattamenti. Si procede con cautela, per accertarsi che la tecnica sia sufficientemente precisa e affidabile. Non si possono commettere errori. Anche la ricerca oncologica sta puntando sull'editing. «Crispr consente di avvicinarsi in modo nuovo ai tumori, ad esempio editando il sistema immunitario dei pazienti per aiutarli a combatte-



Venti persone al giorno muoiono in attesa di un organo: potremo far crescere di più?

## Le biotecnologie multitasking

### Il funzionamento del modello base di Crispr

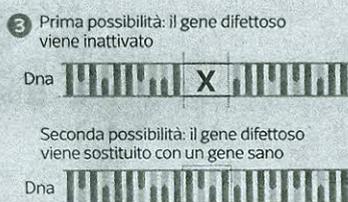
Il sistema CRISPR-Cas9 è un bisturi universale, capace di tagliare il Dna delle cellule, umane e non, in punti precisi. L'obiettivo è quello di eliminare geni difettosi (il gene è un frammento di Dna) oppure di tagliarli e sostituirli con geni sani.



CRISPR è un complesso proteico che viene indirizzato verso il gene bersaglio da un Rna guida, costruito per essere complementare al pezzo di Dna che si vuole modificare.



La rottura del Dna provoca, in genere, mutazioni che inattivano il gene, ma, se si devono curare malattie genetiche, è anche possibile introdurre nuove sequenze.



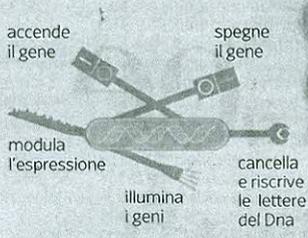
### CRISPR come un coltellino multiuso

Oltre a tagliare per cambiare la sequenza bersaglio, può avere altre funzioni. Possiamo immaginare il complesso Crispr come un coltellino svizzero multiaccessoriato.

#### Modello base



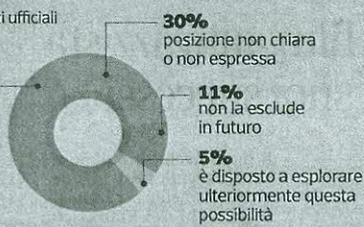
#### Modello avanzato



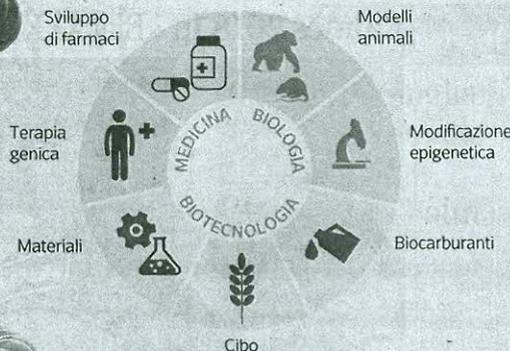
### La posizione della comunità scientifica internazionale sull'editing degli embrioni

Analisi di oltre 60 rapporti ufficiali

54% dei documenti considera la correzione ereditabile di geni umani inammissibile allo stato attuale delle conoscenze

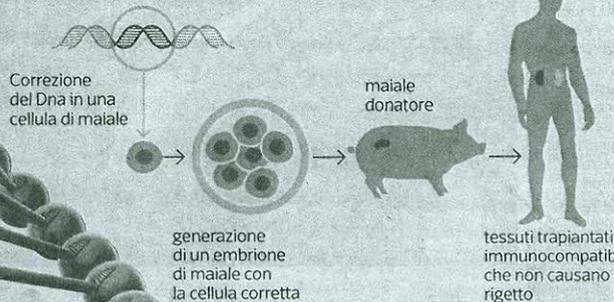


### Le applicazioni dell'editing genetico



### Xenotrapianti: i trapianti fra diverse specie

Grazie all'editing genetico si fanno passi avanti verso la possibilità di trapianti fra diverse specie. Sono stati creati maiali con Dna modificato allo scopo di donare organi all'uomo.

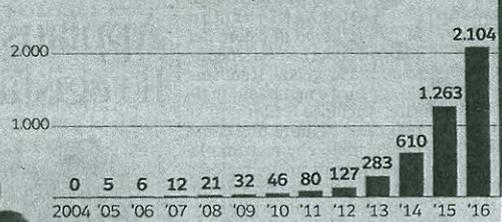


Le copertine di alcune riviste internazionali che trattano il tema



### Studi su Crispr in aumento vertiginoso

Numero di articoli scientifici pubblicati



# Cosa vedremo nei prossimi anni Gli scenari in tre supplementi

Scoperte, promesse e pericoli: sei temi-chiave a puntata dal 24 maggio

Almeno all'anagrafe, il millennio che stiamo vivendo è diventato maggiorenne. Ha diciotto anni come quei ragazzi che il 4 marzo scorso sono andati a votare per la prima volta. A che punto siamo?

Cento anni fa la Grande Guerra si avviava alla conclusione, con la sua scia di dolore — monito inascoltato per le generazioni a venire. Oggi (complici i media sempre più veloci e capillari) le grandi tensioni internazionali ci ricordano quasi ogni settimana che un nuovo grande conflitto non è da escludere. E questo nonostante la corsa di un progresso tecnologico e scientifico che dovrebbe migliorare la

fidiamo con placida indifferenza a «colossi» digitali (Amazon, Google...) in grado di controllare ogni nostro desiderio. Facciamo la guerra alla cosiddetta «casta», è evidente la montante (pervasiva) diffidenza verso le élite scientifiche, a cominciare dalle battaglie contro i vaccini.

Nel 1988, vent'anni dopo la rivoluzione dei costumi e della morale, Mario Capanna scrisse una riflessione retro-



stiamo vivendo tra due decenni? È una domanda che troppo spesso si ritrova sepolta da un eterno presente, da un tempo che vive nell'immediatezza di un commento sui social e che perde, con inesorabile gravità, la memoria. La memoria delle malattie sconfitte dai vaccini, la memoria dei conflitti scaturiti dagli scontri etnici e religiosi, la memoria degli orrori nati dall'odio razziale.

«Diciotto idee per il futuro», un progetto multimediale che parte da queste due pagine, nelle quali facciamo il punto sulle luci e sulle ombre della genetica. Si parte il 23 maggio, con una serata-evento aperta a tutti, con ingresso libero fino a esaurimento posti, all'UniCredit Pavilion: con scienziati, filosofi, grandi urbanisti e esperti di energia e trasporti, tratteremo scenari concreti. Poi, dal 24 maggio, tre inserti speciali al giovedì

mezzo milione di copie (tale). Insetti che saranno accompagnati da una serie di articoli e gallerie di Corriere.it.

Nei tre dorsali speciali delle firme del quotidiano di via Solferino tratteremo idee di futuro attraverso l'analisi di macro-trend, l'ambiente, le relazioni, la conquista degli spazi, i cambiamenti delle nostre abitudini, del nostro modo di vivere, di nutrirsi, di marciare. Sei idee per il futuro, oltre a interviste, foto, storie. Ogni inserto sarà un racconto d'apertura che aprirà le pagine, una novel e una pagina di parole, commenta scrittori. Con ironia: che facciamo al mille